

[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]

Data de envio do FormRol: 07/05/2026
Protocolo: 2026.2.000356
Nome da tecnologia em saúde: Cloridrato de tepotinibe monoidratado
Tipo de formulário: Medicamentos
Tipo de proposta de atualização: Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]**O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?**

Sim

A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Sim

SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?

Sim

Nº DE REGISTRO NA ANVISA:

100890414

PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:

Cloridrato de tepotinibe monoidratado

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:

Tepmetko

NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:

Merck S/A

VENCIMENTO DO REGISTRO:

06/2029

APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo skipping (mutação em salto) no éxon 14 do gene MET (METex14) em pacientes sem tratamento prévio (1L)

MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:

O câncer de pulmão é uma doença com alta incidência e mortalidade em todo o mundo, incluindo o Brasil. O CPNPC é o tipo mais comum de câncer de pulmão e pode apresentar mutações genéticas que afetam a eficácia dos tratamentos não direcionados. Uma dessas mutações é o skipping no METex14, que acomete 3% dos casos de doença avançada, sendo considerada uma mutação de baixa frequência. Pacientes com essa mutação apresentam idade avançada (mediana de 73 anos), maior propensão a terem metástases cerebrais e maior uso concomitante de medicamentos resultante de comorbidades. Nesses casos o uso da combinação de quimioterapia e de imunoterapia pode não ser uma opção efetiva ou tolerável.

A inclusão do tepotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) justifica-se por endereçar uma necessidade médica atualmente não-atendida e por resultar em economia de recursos, conforme está demonstrado nos relatórios econômicos.

O tepotinibe age inibindo a atividade da proteína MET, com a mutação do tipo skipping no METex14. A inibição da proteína MET leva à redução do crescimento e proliferação das células tumorais. A terapia-alvo tepotinibe é uma opção de tratamento com comprovada eficácia e segurança em estudos clínicos, demonstrando aumento de sobrevida dos pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping no METex14, com ação em metástases cerebrais e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutação do tipo skipping (mutação em salto) no éxon 14 do gene MET (METex14).

Observação: No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento com antineoplásicos orais está previsto na Diretriz de Utilização (DUT) nº 64 (Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer), que já contempla outras tecnologias de terapia direcionada. A inclusão de tepotinibe adereça uma necessidade não atendida para os pacientes com mutação do tipo skipping no éxon 14 do gene MET (METex14).

O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?

Sim

PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:

57.558,58

CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:

525421090053002

[PROBLEMA DE SAÚDE]**DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

O câncer de pulmão é uma neoplasia maligna originária de células dos brônquios ou pulmões, sendo uma doença de elevada letalidade. O fator prognóstico mais importante em pacientes com câncer de pulmão é a extensão da doença ao diagnóstico.

A principal causa de câncer de pulmão é o tabagismo, que está associado ao desenvolvimento da doença em aproximadamente 72% dos casos. Além disso, o risco de desenvolvimento e morte pelo câncer tem relação direta com a intensidade de exposição ao tabaco.

As neoplasias malignas do pulmão podem ser classificadas em câncer de pulmão de células pequenas e de não pequenas células (CPNPC), sendo esse último o mais prevalente, ocorrendo em aproximadamente 85% dos casos. O CPNPC abrange uma variedade de subgrupos moleculares oncogênicos que influenciam significativamente tanto o prognóstico quanto o tratamento da doença. As mutações acionáveis incluem KRAS G12C, EGFR, ALK, RET, ROS1, BRAF V600E, HER2, além de alterações do gene MET.

O MET é um receptor de tirosina quinase normalmente expresso nas células epiteliais de vários órgãos. Quando o fator de crescimento de hepatócito (HGF) se liga a ele, algumas mudanças de conformação são induzidas e uma delas é a fosforilação de resíduos de tirosina, que culminam com a ativação do MET e subsequente indução de processos celulares como proliferação, sobrevivência, migração e invasão celular. A mutação do tipo skipping no METex14 protege os receptores MET da degradação, aumentando sua sinalização celular e, assim, estimulando o crescimento e a sobrevivência do tumor.

As alterações no gene MET, incluindo as alterações de skipping no METex14, que promovem o crescimento, invasão e metástase tumoral, estão associadas a doença avançada e baixa sobrevida.

DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Referente às neoplasias de pulmão em geral, os principais sintomas que levam o paciente a buscar uma avaliação médica são: tosse persistente e progressiva sem resolução em até três semanas, infecções respiratórias recorrentes, hemoptise, dor torácica ao tossir ou respirar, dispnéia persistente, fadiga persistente, perda de apetite e emagrecimento involuntário.

A radiografia do tórax e a tomografia computadorizada (TC) são os exames iniciais para investigar uma suspeita de câncer de pulmão. No caso desses exames indicarem probabilidade de doença, uma broncoscopia deve ser feita para avaliar internamente as vias respiratórias e, se necessário, realizar uma biópsia.

Após a confirmação histopatológica da doença, realiza-se o estadiamento, que descreve aspectos do tumor, como localização, disseminação e se está afetando as funções de outros órgãos do corpo; as possibilidades de tratamento; e o prognóstico. Os exames para estadiamento incluem TC de tórax, TC de abdome e cintilografia óssea, podendo ainda serem utilizados ressonância magnética nuclear (RMN) de encéfalo para a investigação de metástases cerebrais, tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT), mediastinoscopia e fibrobroncoscopia.

Diretrizes internacionais recomendam que todos os novos casos de CPNPC realizem testes moleculares para detectar alterações genéticas em genes como EGFR, ALK, BRAF, ERBB2, KRAS, MET, NTRK1/2/3, RET e ROS1. A confirmação de alterações moleculares específicas é necessária para personalizar o tratamento com terapias direcionadas.

Estudos demonstraram que os testes genéticos usando sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing – NGS) ajudaram a identificar pelo menos um alvo acionável que poderia ser usado para terapia direcionada. Estes testes são realizados nacionalmente. Ademais, também é possível realizar a testagem por meio de métodos de pesquisa de mutação isolada, como RT-PCR, utilizando biópsia líquida ou tecidual.

TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Atualmente não há terapias-alvo específicas para a mutação do tipo skipping no METex14 disponíveis na saúde suplementar brasileira. Dada a falta de acesso à terapia-alvo para essa mutação específica, as opções atuais incluem apenas imunoterapia e quimioterapia, isoladas ou combinadas, em desacordo com as diretrizes de sociedades médicas nacionais e internacionais.

A diretriz nacional da SBOC recomenda o uso de inibidores seletivos de MET como única opção para o CPNPC avançado com a mutação skipping no METex14, como é o caso do tepotinibe.

Diretrizes internacionais, como NCCN, ASCO e ESMO apresentam inibidores de MET como agentes preferenciais para esse tipo de alteração em razão de eficácia clinicamente significativa e da manutenção da qualidade de vida do paciente durante o tratamento.

PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O prognóstico de pacientes com CPNPC varia de acordo com alguns fatores, como parâmetros clínicos, histopatológicos, caracterização molecular, estadiamento da doença e recorrência após ressecção completa.

Em geral, pacientes com mutação skipping no METex14 são significativamente mais velhos em comparação com os pacientes com mutações EGFR, KRAS ou rearranjo ALK. Além de idade avançada ao diagnóstico, o que comumente é associado à comorbidades, a ocorrência de metástase cerebral nos pacientes acometidos com a mutação do tipo skipping no METex14 é comum, impactando até 40% dos casos. Embora relativamente rara, a mutação skipping no METex14 apresenta importante impacto clínico nos pacientes, associada a doença avançada e baixa sobrevida.

QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

De acordo com o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA), "Estimativa 2026 Incidência de Câncer no Brasil", a quantidade média de casos novos de câncer de pulmão estimada para cada ano do triênio 2026-2028 é de 35.380, dos quais 18.730 acometendo homens e 16.650 acometendo mulheres. Ainda segundo o INCA, esses valores correspondem a taxas de incidência ajustadas de 17,95 casos novos a cada 100.000 homens e de 15,14 casos novos para cada 100.000 mulheres (taxa geral de 16,51 casos novos a cada 100.000 habitantes) (1).

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa cerca de 85% dos casos de câncer de pulmão (2,3). O adenocarcinoma é o subtipo histológico mais prevalente, afetando ambos os sexos. Frequentemente, manifesta-se como uma massa periférica, o que dificulta a apresentação de sintomas e, consequentemente, a detecção em estágios iniciais (4).

Quanto ao estadiamento da doença, estima-se em 80% a proporção de casos de câncer de pulmão que são diagnosticados em estágios avançados (IIIb e IV) (4,5).

Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo skipping no METex14 são identificadas em 3% dos pacientes (6-8).

(1) INCA. Câncer de pulmão. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (acessado fevereiro 2026).

(2) Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. J Bras Econ Saúde 2018; 10 (2): 86-106.

(3) Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med 2011; 32(4): 669-92.

(4) Araujo LH, Baldotto C, Castro G, Jr., et al. Lung cancer in Brazil. J Bras Pneumol 2018; 44(1): 55-64.

(5) Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. Rev Bras Epidemiol 2014; 17(4): 1001-14.

(6) Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015; 5(8): 850-9.

(7) Puis MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, et al. Highly accurate DNA-based detection and treatment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer. Lung Cancer 2020; 140: 46-54.

(8) Mascarenhas E, Gelatti AC, Araujo LH, et al. Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT 0118/LACOG0418). Thorac Cancer 2021; 12(5): 580-7.

QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

N/A – Devido à alta taxa de letalidade do câncer de pulmão, hoje não é possível estimar as taxas de prevalência da doença, apenas de incidência.

QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Com relação à mortalidade no Brasil, em 2023 ocorreram 31.237 óbitos por cânceres de traqueia, brônquio e pulmão. Entre os homens, foram registrados 16.758 óbitos (16,23 por 100 mil homens). Entre as mulheres, 14.479 óbitos (13,35 por 100 mil mulheres) (1).

(1) INCA. Câncer de pulmão. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (acessado fevereiro 2026).

A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?

Sim

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutações do tipo skipping (mutação em salto) no éxon 14 do gene MET (METex14), sem tratamento prévio (1L)

CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.

Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo skipping no METex14 são identificadas em 3% dos pacientes.

EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? *

A descoberta e a caracterização de mutações direcionadoras e o desenvolvimento de terapias-alvo são acontecimentos recentes e mudaram o padrão de tratamento preferencial, aumentando a expectativa e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Dentro das terapias-alvo, a classe dos inibidores de tirosina quinase se estabeleceu como padrão-ouro no tratamento do câncer de pulmão com mutações direcionadoras, mostrando de forma consistente resultados de eficácia superiores aos vistos em outros estudos com demais agentes antineoplásicos.

Especificamente a respeito do tratamento dos pacientes com CPNPC com mutação do tipo skipping no METex14 no sistema de saúde suplementar no Brasil, as opções terapêuticas atualmente disponíveis estão limitadas a imunoterapia e/ou quimioterapia, com cobertura obrigatória pelo fato de serem terapias de uso infusional. No entanto, para pacientes com a mutação do tipo skipping no METex14, as diretrizes das sociedades médicas nacionais e internacionais recomendam o uso de inibidores seletivos de MET, como tepotinibe na primeira linha de tratamento.

Tepotinibe representa um tratamento direcionado a um alvo específico para pacientes com mutação do tipo skipping no METex14. Estudos clínicos demonstraram que o tepotinibe é eficaz e bem tolerado por pacientes com essa alteração específica. Além disso, tepotinibe apresenta resultados numericamente superiores em estudos de vida real e análises indiretas, quando comparado à quimio-imunoterapia. Adicionalmente, o tepotinibe apresenta um perfil de segurança favorável e eventos adversos de menor impacto clínico em relação aos tratamentos convencionais.

Por ser uma droga oral, além dos benefícios de eficácia e segurança, uma das vantagens oferecidas pelo tepotinibe é sua comodidade posológica, o que colabora significativamente para a aderência ao tratamento e manutenção da qualidade de vida dos pacientes.

Por fim, a inclusão do tepotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) justifica-se não somente pelos dados clínicos positivos em relação à eficácia e segurança do medicamento para os pacientes com CPNPC e mutação do tipo skipping no METex14, mas também por representar uma alternativa com potencial de economia significativa de recursos financeiros em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis no Rol da ANS para essa população específica.

QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. *

Entre pacientes diagnosticados com CPNPC, as mutações do tipo skipping no METex14 são identificadas em 3% dos pacientes. Considerando-se as projeções para a população brasileira atendida pela saúde suplementar entre os anos de 2026 e 2030 (53.284.722 e 53.971.550 beneficiários, respectivamente), a partir do sistema de informações de beneficiários da ANS (dezembro de 2025) e do crescimento populacional projetado pelo IBGE, estima-se uma incidência anual de 5.982 casos novos de CPNPC em estágios avançados na saúde suplementar no ano de 2026 e 6.059 em 2030. Considerando-se a frequência de 3% para a mutação do tipo skipping no METex14, estima-se 179 casos novos em 2026 e 182 em 2030 que seriam elegíveis para tratamentos sistêmicos em primeira linha (pacientes sem tratamentos prévios) sob a perspectiva da saúde suplementar.

Estima-se que tepotinibe apresentará uma taxa de difusão de 40% a 80% dos pacientes elegíveis, ao longo de 5 anos. Essa taxa de difusão foi adotada por se tratar de um cenário no qual tepotinibe seria a única terapia-alvo disponível para o tratamento da mutação skipping METex14, seguindo o mesmo racional proposto pela ANS na avaliação de outras terapias-alvo para o tratamento oncológico.

[TECNOLOGIA EM SAÚDE]**CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

L1H9 - OUTROS ANTINEOPLÁSICOS INIBIDORES DA PROTEÍNA KINASE

FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:

Comprimido revestido

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Oral

TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Não

USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?

Não

DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Tepotinibe foi analisado através do estudo pivotal VISION. O estudo foi dividido em coortes, sendo que duas delas eram de pacientes com mutação skipping no METex14: coorte A (primeiras análises de eficácia e segurança, N=152) e coorte C (análises confirmatórias dos resultados da coorte A, N=161). O estudo incluiu pacientes com e sem tratamento prévio. Os resultados do acompanhamento de longo prazo (= 3 anos) demonstram que, em pacientes das coortes A + C sem tratamento prévio (N=164), tepotinibe apresentou uma taxa de resposta objetiva de 57,9% e sobrevida global de 21,1 meses. A sobrevida livre de progressão da doença foi de 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi de 31,7 meses nessa mesma população.

No acompanhamento de 3 anos do estudo VISION, reportado por Gasking e colaboradores, o resultado para o questionário de EORTC QLQ-C30 GHS foi de -7,1 (26,66) (n=174), e para o questionário de EQ-5D-5L VAS foi de -10 (23,7) (n=172), com resultados positivos indicando melhora nos sintomas. O questionário EORTC QLQ-LC13 foi utilizado para medir os sintomas específicos de tosse, dispneia e dor torácica. Para estes, os valores foram de -6,1 (28,16) (n=175), 7,1 (21,05) (n=175) e -2,3 (28,13) (n=174), respectivamente, com resultados negativos indicando melhora nos sintomas.

DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:

Entre os eventos adversos (EAs) esperados com o uso do tepotinibe, o mais comum é o edema periférico, comum nesta classe terapêutica, ocorrendo em 67,7% dos pacientes ao considerar qualquer grau e 11,8% em grau = 3. Na maioria dos casos, o edema se resolve nas primeiras semanas de tratamento, por redução da dose ou interrupção temporária do tratamento. Apenas 6,1% dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento devido ao edema. Outros eventos adversos relatados foram hipoalbuminemia, efusão pleural, eventos gastrointestinais e aumento nas taxas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Ocorreram três casos de EAs fatais relacionados ao tratamento pelos seguintes motivos: falha hepática aguda, falha respiratória aguda e agravamento de dispneia. Em termos de segurança, 36,1% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à medicação, resultando em uma taxa de descontinuação permanente de 15,7% devido a eventos adversos relacionados ao tratamento.

EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).

Sim

ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUSS.

Para elegibilidade a tepotinibe, é necessário realizar teste genético para identificação da mutação do tipo skipping do METex14.

Código TUSS: 40503143. Termo: Amplificação do material genético (por PCR, PCR em tempo Real, LCR, RT-PCR ou outras técnicas), por primer utilizado, por amostra.

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

Tepotinibe como opção terapêutica para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado com mutações do tipo skipping no METex14 em pacientes sem tratamento prévio.

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?

Não

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:

Combinação de imunoterapia e quimioterapia (pembrolizumabe, pemetrexede e platina).

JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:

Como não há hoje uma terapia-alvo para o tratamento de CPNPC avançado com mutações do tipo skipping no METex14 disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), os pacientes recebem o mesmo tratamento padrão que as pessoas com CPNPC sem esse biomarcador oncogênico específico. O tratamento mais comumente utilizado para a condição em questão na saúde suplementar brasileira é a combinação de quimioterapia e de imunoterapia, mais comumente representada por pemetrexede, platina e pembrolizumabe. Diante disso, esse esquema terapêutico foi considerado como comparador eleito para este dossiê.

QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?

A falta de comparação direta com outras terapias, pelo desenho de braço único do estudo VISION, fez com que outros estudos fossem necessários para compreender as diferenças de tepotinibe com o tratamento padrão para CPNPC com mutação do tipo skipping no METex14, na perspectiva da saúde suplementar. Para compor o presente processo, foi analisado o resultado de duas Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) e um estudo de coorte retrospectivo.

Na MAIC de Vioix e colaboradores e no estudo TOGETHER, foram comparados tepotinibe com quimio-imunoterapia, demonstrando uma superioridade numérica da terapia-alvo em termos de eficácia na população METex14. Esse tipo de comparação indireta foi também considerado durante processos de incorporação por outras agências de ATS, como o NICE, que, mesmo pontuando as limitações inerentes da metodologia desses estudos, reforçou que foram apropriados para a tomada de decisão favorável. O NICE ainda destacou a necessidade de mais opções de terapias para os pacientes com CPNPC com a mutação no METex14 e, também, pontuou benefícios clínicos e econômicos relevantes deste medicamento.

Resultados muito semelhantes foram obtidos no estudo de mundo real conduzido por Pecci e colaboradores (2025). Pacientes em uso de tepotinibe ou capmatinibe (n=53), inibidores seletivos para MET, apresentaram resultados numericamente superiores à quimio-imunoterapia para todos os desfechos: SG de 21,8 meses (16,7-NR) versus 16,3 meses (14,8-41,1), SLP de mundo real de 9,07 meses (6,15-22,5) versus 6,44 (4,96-12,0), e TRO de 57,7% versus 38,9%, entretanto, não foi alcançada diferença estatisticamente significativa entre os regimes terapêuticos.

Apesar das análises indiretas apresentarem mesma direção de efeito – apontando para maior tendência de benefício clínico advindo de tepotinibe frente à quimio-imunoterapia, devido às limitações de comparações indiretas, a interpretação mais conservadora permite afirmar que tepotinibe desempenha pelo menos tão bem quanto a combinação quimio-imunoterapia para o tratamento do CPNPC com alterações do tipo skipping no METex14.

Somado a isso, ressalta-se o impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e pelo potencial de economia de recursos financeiros para o sistema de saúde suplementar em relação à quimio-imunoterapia.

[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]**ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

Pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado, com mutação skipping no METex14.

INTERVENÇÃO:

Tepotinibe

COMPARADOR:

Sem restrição

DESFECHOS (OUTCOMES):

Primário: taxa de resposta objetiva. Secundários: sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão, duração mediana da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.

TIPOS DE ESTUDOS:

Estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises diretas ou indiretas comparando tepotinibe com outras opções atualmente disponíveis no Rol da ANS (quimioterapia, imunoterapia ou quimio + imunoterapia). Na ausência deles, foram considerados: ensaios clínicos não randomizados, estudos de mundo real com coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudo de braço único (observacionais ou experimentais).

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.

A questão de pesquisa e a estratégia de busca foram concebidas de forma abrangente, sem restrição para a linha terapêutica, visando aumentar a sensibilidade da busca. Posteriormente, foram selecionados os estudos/coortes/subgrupos que incluíram pacientes sem tratamento prévio e que receberam tepotinibe em primeira linha, bem como análises entre o tepotinibe e o esquema terapêutico eleito como comparador mais apropriado (imunoterapia associada à quimioterapia).

As buscas nas bases de dados eletrônicas identificaram 2.457 registros relevantes. Após a remoção de duplicatas, 1.968 artigos foram analisados de acordo com título e resumo. Destes, 65 publicações foram selecionadas para leitura completa. Dessas, 51 publicações foram excluídas por não preencherem os critérios de inclusão.

A busca de evidências realizada confirmou o estudo VISION (NCT02864992, ensaio clínico de fase II, braço único, aberto, multicêntrico) como a principal referência sobre a eficácia de tepotinibe para CPNPC associado à mutação skipping no METex14. Além disso, foram identificados dois resumos com comparações indiretas (MAIC – Matching-Adjusted Indirect Comparison), uma revisão sistemática e dois estudos independentes de mundo real. A última busca foi realizada em 28 de janeiro de 2026.

A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Dados VISION: entre os EAs esperados com o uso do tepotinibe, o mais comum é o edema periférico, comum nesta classe terapêutica, ocorrendo em 67,7% dos pacientes ao considerar qualquer grau e 11,8% em grau = 3. Na maioria dos casos, o edema se resolve nas primeiras semanas de tratamento, por redução da dose ou interrupção temporária do tratamento. Apenas 6,1% dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento devido ao edema. Outros eventos adversos relatados foram hipoalbuminemia, efusão pleural, eventos gastrointestinais e aumento nas taxas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Ocorreram três casos de EAs fatais relacionados ao tratamento pelos seguintes motivos: falha hepática aguda, falha respiratória aguda e agravamento de dispneia. Em termos de segurança, 36,1% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à medicação, resultando em uma taxa de descontinuação permanente de 15,7% devido a eventos adversos relacionados ao tratamento.

A publicação de mundo real de Wei e colaboradores analisou a eficácia de tepotinibe em mundo real. Em relação aos desfechos de eventos adversos incluídos na análise, os óbitos (n = 142, 27,3%) foram os mais frequentemente documentados, seguidos por outros desfechos graves (n = 133, 21,7%) e hospitalização (n = 86, 16,5%). Um pequeno número de outros EAs graves, incluindo aqueles com risco de morte (n = 4, 0,8%) e aqueles que resultaram em incapacidade (n = 3, 0,6%), também foram relatados. O estudo confirmou os principais eventos adversos listados em bula do medicamento, como edema periférico e aumento da creatinina sérica. Além disso, foram identificados novos sinais de alerta, como perda auditiva e distúrbio do paladar. O tempo mediano para o início dos EAs foi 39 dias, com 43,88% dos EAs ocorrendo no primeiro mês de tratamento.

A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

O estudo VISION avaliou a eficácia e segurança de tepotinibe em pacientes com mutação skipping no METex14. O estudo incluiu pacientes com e sem tratamento prévio. Para pacientes sem tratamento prévio (1L), N=164, o estudo demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 57,9% e sobrevida global de 21,1 meses nas coortes A + C, para primeira linha de tratamento. A sobrevida livre de progressão da doença foi 12,6 meses e a duração mediana da resposta foi 31,7 meses nessa mesma população (pacientes com diagnóstico por biópsia líquida ou tecidual).

Os resultados clínicos de tepotinibe, observados no estudo VISION, são replicados nas demais MAICs e no estudo de mundo real incluídos na revisão sistemática. Isso reforça a robustez dos dados, apesar das limitações inerentes a cada tipo de estudo.

OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.

O estudo VISION é um ensaio clínico conduzido em mais de 130 locais em 11 países com resultados do acompanhamento de 3 anos do estudo, com dados considerados maduros. Pacientes com mutações do tipo skipping no METex14 foram incluídos na coorte A (N=152) e aqueles com amplificação de MET (alteração distinta do tipo skipping no METex14) na coorte B. A coorte C (N=161) corresponde a uma coorte independente de pacientes com mutações do tipo skipping do éxon 14 do MET para análise confirmatória dos resultados da coorte A. O estudo visa avaliar a atividade antitumoral e o perfil de efeitos colaterais de 500 mg de tepotinibe administrados por via oral uma vez ao dia até a progressão da doença, retirada do consentimento ou eventos adversos que levem à descontinuação. O desfecho primário é a taxa de resposta objetiva confirmada (definida como uma resposta completa ou parcial), de acordo com RECIST, versão 1.1, avaliada por comitê independente. Os desfechos secundários são: resposta objetiva avaliada pelo investigador, a duração da resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. Para avaliar os resultados relatados pelos pacientes, é utilizado o Questionário de Qualidade de Vida do Câncer de Pulmão Módulos 13 e 30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) (EORTC QLQ-LC13 e EORTC QLQ-C30) e o Questionário de 5 dimensões e 5 níveis do grupo Europeu de Qualidade de Vida (EQ-5D-5L).

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).

O estudo VISION apresentou baixo risco de viés de acordo com a escala Newcastle-Ottawa. Por ser um ensaio não randomizado, para os desfechos de taxa de resposta objetiva, duração mediana de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de progressão, o estudo VISION apresentou baixa certeza de evidência.

As publicações de Wei e colaboradores, e Pecci e colaboradores, ambos sendo estudos de mundo real, apresentaram alto risco de viés de acordo com a ferramenta ROBINS-E. Por serem estudos de coorte retrospectivos, ambos apresentaram certeza de evidência muito baixa.

Cabe destacar que, apesar das limitações, são as melhores evidências disponíveis para a população analisada.

[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]**QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-minimização;

APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:

Foi elaborado um estudo de custo-minimização para a comparação de custos entre tepotinibe e a combinação de imunoterapia com quimioterapia.

A análise assumiu a perspectiva da saúde suplementar no Brasil. O horizonte temporal capturou os custos dos tratamentos de primeira e segunda linhas, com duração máxima de 2 anos. Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e dosagens incluídos no modelo. Dada a curta duração do ciclo, uma correção de meio ciclo não foi aplicada ao modelo econômico. De acordo com as orientações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica em Saúde, aplicou-se taxa de desconto na análise do caso-base. Todos os custos estão em Reais (R\$) no ano 2026, após reajuste anual. O comparador específico incluído foi a combinação de pembrolizumabe + pemetrexede + platina (IT + QT).

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026, com preço fábrica e ICMS 18% (PF18%). Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores referentes a partir de 2023).

De acordo com o estudo de mundo real de Pecci e colaboradores, inibidores de MET altamente seletivos possuem eficácia numericamente superior à quimio-imunoterapia, entretanto, sem diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, para definir a duração de tratamento mais adequada para o modelo, calculou-se a média da sobrevida livre de progressão apresentada para cada uma das tecnologias de acordo com os dados mais atualizados dos estudos VISION (12,6 meses) e KEYNOTE-189 (9 meses), de modo a representar que os pacientes não continuam em tratamento após a progressão da doença. A duração média de tratamento foi, então, limitada a 10,8 meses.

O tratamento de segunda linha considerado para pacientes tratados com IT + QT em primeira linha foi o esquema docetaxel + ramucirumabe em uma duração mediana de 4,5 meses (SLP do estudo REVEL). O tratamento de segunda linha considerado para pacientes tratados com tepotinibe em primeira linha foi o esquema pemetrexede + platina em uma duração mediana de 5,5 meses (SLP do estudo KEYNOTE-789). Não há base de evidências e nem aprovação regulatória que possibilite a inclusão de pembrolizumabe como terapia subsequente à primeira linha com tepotinibe.

Resultados: A análise de custo-minimização para indicação de tepotinibe em primeira linha resultou em uma economia de recursos média de -R\$ 229.194,86 por paciente tratado. Esse achado de economia de recursos foi consistente nas análises de sensibilidade realizadas.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:

Nessa análise, os custos a serem incorridos pelas operadoras da saúde suplementar foram projetados por um horizonte temporal de 5 anos. A população-alvo foi estimada pelo método epidemiológico, baseado em estimativas oficiais do INCA relativas à incidência do câncer de pulmão para o triênio 2026-2028, aplicado à população coberta pela saúde suplementar no período de 2026-2030 (projeções a partir de dados da ANS e da taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE). Para complementar o funil de pacientes, foram selecionados estudos da literatura que relataram as proporções de pacientes diagnosticados com CPNPC com doença avançada e proporções da mutação tipo skipping do éxon 14 no gene MET. A mesma estrutura de custos da análise de custo-minimização foi utilizada na análise de impacto orçamentário.

No caso-base, foram incluídos custos dos medicamentos; custos de administração de IT + QT; custo com o tratamento de segunda-linha, considerando que 57% dos pacientes tratados em primeira linha recebam a segunda linha. A duração média de cada tratamento foi estimada a partir da média das sobrevidas livres de progressão reportadas no estudo VISION para tepotinibe e estudo KEYNOTE-189 para IT + QT. Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026. Os custos de administração dos medicamentos foram valorados de acordo com a faixa III da tabela CBHPM 2023. O tamanho da população-alvo foi estimado em uma média anual de 181 casos (179 a 182 casos ao ano durante o horizonte temporal de 5 anos). A taxa de incorporação para tepotinibe considerou uma progressão linear de 40% no primeiro ano até 80% de utilização no quinto ano da análise.

Resultados: Na análise do caso-base, que incluiu o custo do teste genético para 10% da população elegível à testagem, a incorporação de tepotinibe na saúde suplementar para a indicação CPNPC avançado com mutação skipping METex14 para pacientes sem tratamento prévio resultou em uma redução média de custos de -R\$ 24 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 120,8 milhões de reais acumulados em 5 anos. Esses são valores a serem poupados pelo sistema de saúde suplementar pela incorporação de tepotinibe.

Todas as análises de sensibilidade realizadas posteriormente mostraram economia substancial para o sistema de saúde suplementar.

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Sim

ESPECIFICAR QUAIS OS RECURSOS FÍSICOS E HUMANOS ESPECIALIZADOS NECESSÁRIOS PARA ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO.

A solicitação de incorporação refere-se ao uso de tepotinibe para tratamento de CPNPC com mutação do tipo skipping do METex14, isto é, faz-se necessária a confirmação da mutação usando um teste diagnóstico apropriado.

NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTES RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS ESTÃO DISPONÍVEIS EM ÂMBITO NACIONAL?

Sim

JUSTIFIQUE A AFIRMAÇÃO QUANTO A DISPONIBILIDADE DE RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS EM ÂMBITO NACIONAL, APRESENTANDO DADOS SOBRE SUA DISTRIBUIÇÃO EM TERRITÓRIO NACIONAL. ADICIONALMENTE, APRESENTE AS FONTES DE INFORMAÇÃO UTILIZADAS.

Hoje, a testagem para identificação de mutações já é amplamente realizado no Brasil. A exemplo, pode-se citar os testes para mutações direcionadoras necessárias para o uso de terapias para CPNPC incorporadas na saúde suplementar, como a mutação ALK e pesquisa de mutação EGFR, que foram realizadas respectivamente 95 e 240 vezes em 2024, de acordo com dados do D-TISS.

Fonte: Painel de Dados do TISS - D-TISS. Acesso em abril de 2026.

Digno de nota, no Brasil, também há disponibilização de testagem para pacientes através do consórcio de indústrias farmacêuticas "Lung Mapping".

[DOCUMENTAÇÃO]**PTC/Revisão Sistemática**

Dossiê clínico tepotinibe.pdf

Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO

Relatório de impacto orçamentário tepotinibe.pdf

Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO

Análises custo-minimização e impacto orçamentário tepotinibe.xlsx

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES

Relatório de custo-minimização tepotinibe.pdf

Planilha Modelo Econômico - AES

Análises custo-minimização e impacto orçamentário tepotinibe - Cópia.xlsx

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde

Fluxograma da linha de cuidado tepotinibe.pdf

Diretriz de Utilização - DUT

Proposta de DUT tepotinibe.pdf

Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)

Bula tepotinibe.pdf

Declarações de potenciais conflitos de interesses

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Adriano Goncalves e Silva_assinado.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_André Azeredo_assinado.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Gilberto_de_Castro_Junior_assinado.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Lislaine Wensing_assinado.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Maria Beatriz_assinado.pdf

Evidências científicas

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Natália Carvalho_assinado.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Renata Grothe_assinado.pdf

Ref 16_PAİK et al 2020.pdf

Ref 43_CHRISTOPOULOS et al 2022.pdf

Ref 49_MAZIERES et al 2023.pdf

Ref 50_PECCI et al 2025_full manuscript.pdf

Ref 50_PECCI et al 2025_suppl 2.pdf

Ref 65_LE et al 2022.pdf

Ref 72_VEILLON et al 2022.pdf

Ref 79_MAZIERES et al 2023.pdf

Ref 81_YANG et al 2023.pdf

Ref 85_MAZIERES et al 2025.pdf

Ref 86_WEI et al 2025.pdf

Ref 91_VIOIX et al 2022.pdf

Refs_GASKING et al 2025.pdf